

**Заключение диссертационного совета МГУ.015.7
по диссертации на соискание ученой степени доктора наук**

Решение диссертационного совета от «20» февраля 2023 г. №2

О присуждении Кузьмину Владиславу Стефановичу, гр. РФ ученой степени доктора биологических наук.

Диссертация «Тканевые механизмы проаритмической активности миокарда легочных вен» по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных принята к защите диссертационным советом 7 декабря 2022, протокол №11.

Соискатель Кузьмин Владислав Стефанович 1981 года рождения, диссертацию на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Кардиотропные эффекты АДФ-рибозы у зимоспящих и незимоспящих животных» защитил в 2006 году, в диссертационном совете Д 501.001.93 при МГУ имени М.В.Ломоносова (биологический факультет).

Соискатель работает доцентом кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация выполнена на кафедре физиологии человека и животных биологического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова.

Научный консультант – доктор медицинских наук, профессор Камкин Андрей Глебович, ФГАОУ ВО "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Минздрава РФ, заведующий кафедрой физиологии медико-биологического факультета и заведующий научно-исследовательской лабораторией электрофизиологии.

Официальные оппоненты:

Кошелёв Владимир Борисович, доктор биологических наук, профессор, кафедра физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В.Ломоносова, заведующий кафедрой;

Маслюков Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, кафедра нормальной физиологии с биофизикой ФГБОУ ВО "Ярославского государственного медицинского университета" Минздрава РФ, заведующий кафедрой;

Соловьёва Ольга Эдуардовна, доктор физико-математических наук, профессор, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», директор института, заведующая лабораторией

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 133 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 71 работу, из них 34 статьи, опубликованных, в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных.

Список научных статей, опубликованных по теме диссертации в журналах SCOPUS, Web of Science (WOS), RSCI, а также в изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ.015.7, по специальности 1.5.5 - «физиология человека и животных»

1. Pustovit K.B., SamoiloVA D.V., Abramochkin D.V., Filatova T.S., **Kuzmin V.S.** α 1-adrenergic receptors accompanied by GATA4 expression are related to proarrhythmic conduction and automaticity in rat interatrial septum // *Journal of Physiology and*

- Biochemistry*. — 2022. (DOI:10.1007/s13105-022-00902-8, IF(2021)=4,020, WoS) (1,3/0,8)*
2. Ivanova A.D., Filatova T.S., Abramochkin D.V., Atkinson A.J., Dobrzynski H., Kokaeva Z.G., Merzlyak E.M., Pustovit K.B., **Kuzmin V.S.** Attenuation of inward rectifier potassium current contributes to the α 1-adrenergic receptor induced proarrhythmicity in the caval vein myocardium // *Acta Physiologica*. — 2021. — Vol. 231, no. 4. — P. e13597. (DOI:10.1111/apha.13597, IF(2021)=7,523, WoS) (2,86/1)
 3. Aminua A.J., Petkova M., Atkinson A.J., Gianni J., Morris A.D., Simms R.T., Chen W., Yin Z., Kuniewicz M., Holda M.K., **Kuzmin V.S.**, Perde F., Molenaar P., Dobrzynski H. Further insights into the molecular complexity of the human sinus node – the role of ‘novel’ transcription factors and micrnas // *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. — 2021. — Vol. 166, no. 86. — P. e13597. (DOI:10.1016/j.pbiomolbio.2021.04.008, IF(2020)=3,667, WoS) (2,2/0,5)
 4. **Kuzmin V.S.**, Ivanova A.D., Filatova T.S., Pustovit K.B., Kobylina A.A., Atkinson A.J., Petkova M., Voronkov Y.I., Abramochkin D.V., Dobrzynski H. Micro-RNA 133a-3p induces repolarization abnormalities in atrial myocardium and modulates ventricular electrophysiology affecting $I_{Ca,L}$ and I_{to} currents // *European Journal of Pharmacology*. — 2021. — Vol. 908. — P. 174369. (DOI:10.1016/j.ejphar.2021.174369, IF(2021)=4,432, WoS) (1,6/1,1)
 5. **Kuzmin V.S.**, Potekhina V.M., Odnoshivkina Y.G., Chelombitko M.A., Fedorov A.V., Averina O.A., Borodkov A.S., Shevtsova A.A., Lovat M.L., Petrov A.M. Proarrhythmic atrial ectopy associated with heart sympathetic innervation dysfunctions is specific for murine b6cbaf1 hybrid strain // *Life Sciences*. — 2021. — Vol. 266. — P. 118887. (DOI:10.1016/j.lfs.2020.118887, IF(2021)=5,037, WoS) (1,5/0,7)
 6. Abramochkin D.V., **Kuzmin V.S.**, Matchkov V., Kamensky A.A., Wang T. The pacemaker of snake heart is localized near the sinoatrial valve // *Journal of Experimental Biology*. — 2021. — Vol. 224, no. 16. — P. jeb.242778. (DOI:10.1242/jeb.242778, IF(2021)=3,308, WoS) (1,5/0,9)
 7. **Kuzmin V.S.**, Ivanova A.D., Potekhina V.M., Samoiloa D.V., Ushenin K.S., Shvetsova A.A., Petrov A.M. The susceptibility of the rat pulmonary and caval vein myocardium to the catecholamine-induced ectopy changes oppositely in postnatal development // *Journal of Physiology*. — 2021. — Vol. 599, no. 11. — P. JP280485. (DOI:10.1113/JP280485, IF(2021)=6,228, WoS) (3,1/2)
 8. **Кузьмин В.С.**, Каменский А.А. Молекулярные механизмы онтогенеза ритмоводителя сердца у позвоночных животных // *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. — 2021. — Т. 76, № 4. — С. 183–201. (IF(RINC2021)=1,077, Scopus) (2,4/2,1)
 9. **Кузьмин В.С.**, Кобылина А.А., Пустовит К.Б., Иванова А.Д., Абрамочкин Д.В. МикроРНК mir-133a-3p усиливает адренергическую проаритмическую активность в миокарде легочных вен крыс, повышая внутриклеточную концентрацию цАМФ // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2021. — Т. 172, № 12. — С. 664–668. (DOI:10.47056/0365-9615-2021-172-12-664-668, IF(2021)=0,804, Scopus) (0,66/0,4)
 10. Pustovit K.B., Potekhina V.M., Ivanova A.D., Petrov A.M., Abramochkin D.V., **Kuzmin V.S.** Extracellular ATP and β -NAD alter electrical properties and cholinergic effects in the rat heart in age-specific manner // *Purinergic Signalling*. — 2019. — Vol. 15, no. 1. — P. 107–117. (DOI:10.1007/s11302-019-09645-6, IF(2020)=3,765, WoS) (2,18/1,2)
 11. Ivanova A.D., Samoiloa D.V., Razumov A.A., **Kuzmin V.S.** Rat caval vein myocardium undergoes changes in conduction characteristics during postnatal ontogenesis // *Pflugers Archiv, European Journal of Physiology*. — 2019. — Vol. 471, no. 11. — P. 1493–1503. (DOI:10.1007/s00424-019-02320-0, IF(2021)=3,657, WoS) (2,0/1,0)

12. Potekhina V.M., Averina O.A., Razumov A.A., **Kuzmin V.S.**, Rozenshtraukh L.V. The local repolarization heterogeneity in the murine pulmonary veins myocardium contributes to the spatial distribution of the adrenergically induced ectopic foci // *The Journal of Physiological Sciences*. — 2019. — Vol. 69, no. 6. — P. 1041–1055. (DOI:10.1007/s12576-019-00724-2, IF(2021)=2,781, WoS) (1,8/1,1)
13. Потехина В.М., **Кузьмин В.С.**, Абрамочкин Д.В. Внеклеточный диаденозинтетрафосфат подавляет эктопическую активность в миокардиальной ткани легочных вен у взрослых, но не у новорожденных крыс // *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. — 2019. — Т. 74, № 1. — С. 34–41. (IF(RINC2021)=1,077, Scopus) (0,6/0,3)
14. Потехина В.М., Аверина О.А., **Кузьмин В.С.** Суправентрикулярный миокард сердца мышей В6СВАF1 проявляет генетически обусловленную аритмогенность благодаря эктопической автоматии и триггерной активности // *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. — 2019. — Т. 74, № 2. — С. 115–122. (IF(RINC2021)=1,077, Scopus) (0,9/0,5)
15. Ivanova A.D., **Kuzmin V.S.** Inhibition of inward rectifier potassium currents by chloroquine causes significant electrophysiological changes in the rat thoracic veins myocardium // *Ученые записки Казанского университета. Серия Естественные науки*. — 2018. — Vol. 160, no. 4. — P. 645–653. (IF(RINC2021)=0,901, Scopus) (0,6/0,2)
16. Иванова А.Д., Тапилина С.В., **Кузьмин В.С.** Изучение роли ацетилхолиновых рецепторов М1-, М2- и М3-типов в регуляции электрической активности миокардиальной ткани полых вен в раннем постнатальном онтогенезе // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2018. — Т. 166, № 10. — С. 404–409. (IF(2021)=0,804, Scopus) (0,74/0,24)
17. Abramochkin D.V., **Kuzmin V.S.**, Rosenshtraukh L.V. A new class iii antiarrhythmic drug niferidil prolongs action potentials in guinea pig atrial myocardium via inhibition of rapid delayed rectifier // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. — 2017. — Vol. 31, no. 5. — P. 525–533. (DOI:10.1007/s10557-017-6762-x, IF(2020)=3,727, WoS) (1,1/0,4)
18. Bogus S.K., **Kuzmin V.S.**, Abramochkin D.V., Suzdalev K.F., Galenko-Yaroshevsky P.A. Effects of new antiarrhythmic agent ss-68 on excitation conduction, electrical activity in purkinje fibers and pulmonary veins: Assessment of safety and side effects risk // *Journal of Pharmacological Sciences*. — 2017. — Vol. 133, no. 3. — P. 122–129. (DOI:10.1016/j.jphs.2017.01.008, IF(2021)=3,578, WoS) (0,9/0,6)
19. Ivanova A.D., **Kuzmin V.S.** Electrophysiological characteristics of the rat azygos vein under electrical pacing and adrenergic stimulation // *The Journal of Physiological Sciences*. — 2017. — P. 1–12. (DOI:10.1007/s12576-017-0569-1, IF(2021)=2,781, WoS) (1,4/0,6)
20. Иванова А.Д., **Кузьмин В.С.**, Розенитраух Л.В. β-адренергическая стимуляция вызывает проаритмическую активность в миокардиальной ткани полых вен // *Доклады Академии наук*. — 2017. — Т. 476, № 2. — С. 237–241. (DOI:10.7868/S0869565217260255, IF(RINC2019)=0,783, Scopus) (0,72/0,4)
21. Каримова В.М., **Кузьмин В.С.**, Розенитраух Л.В. Внутриклеточные молекулярные механизмы адренергической регуляции мембранного потенциала миокарда легочных вен // *Кардиология*. — 2017. — Т. 57, № 11. — С. 34–41. (DOI:10.18087/cardio.2017.11.10052, IF(RINC)=0,777, Scopus) (0,9/0,5)
22. **Кузьмин В.С.**, Алексеева Н.В., Розенитраух Л.В. Миокардиальная ткань торакальных вен позвоночных животных: происхождение и контроль биоэлектрических свойств // *Успехи физиологических наук*. — 2017. — Т. 48, № 3. — С. 3–28. (IF(RINC2019)=0,509, Scopus) (3/2,8)
23. Pustovit K.B., **Kuzmin V.S.**, Abramochkin D.V. Diadenosine tetra- and pentaphosphates affect contractility and bioelectrical activity in the rat heart via p2 purinergic receptors //

- Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. — 2016. — Vol. 389, no. 3. — P. 303–313. (DOI:10.1007/s00210-015-1199-x, IF(2021)=3,195, WoS) (1,3/0,6)
24. **Kuzmin V.S., Pustovit K.B., Abramochkin D.V.** Effects of exogenous nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) in the rat heart are mediated by P2 purine receptors // *Journal of Biomedical Science*. — 2016. — Vol. 23, no. 1. — P. 50. (DOI:10.1186/s12929-016-0267-y, IF(2021)=8,41, WoS) (1,3/0,8)
25. Каримова В.М., Пустовит К.Б., Абрамочкин Д.В., **Кузьмин В.С.** Влияние пуриновых комедиаторов на автоматическую активность, вызванную норадреналином в миокардиальных рукавах легочных вен // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2016. — Т. 162, № 11. — С. 536–542. (IF(2021)=0,804, Scopus) (0,8/0,3)
26. Каримова В.М., **Кузьмин В.С.**, Ундровинас Н.А., Розенштраух Л.В. Роль цитоплазматического кальция в регуляции потенциала покоя миокарда легочных вен крыс и мышей // *Доклады Академии наук*. — 2016. — Т. 469, № 2. — С. 260–263. (DOI:10.7868/S0869565216200287, IF(RINC2019)=0,783, Scopus) (0,5/0,25)
27. Egorov Y.V., **Kuzmin V.S.**, Glukhov A.V., Rosenshtraukh L.V. Electrophysiological characteristics, rhythm, disturbances and conduction discontinuities under autonomic stimulation in the rat pulmonary vein myocardium // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. — 2015. — Vol. 26, no 10. — P. 1130–1139. (DOI:10.1111/jce.12738, IF(2021)=2,942, WoS) (1,2/0,4)
28. **Кузьмин В.С.**, Егоров Ю.В., Каримова В.М., Розенштраух Л.В. Оценка константы длины в предсердном миокарде и миокардиальной обкладке легочных вен млекопитающих // *Доклады Академии наук*. — 2015. — Т. 460, № 3. — С. 1–5. (DOI:10.7868/S0869565215030299, IF(RINC2019)=0,783, Scopus) (0,7/0,4)
29. **Кузьмин В.С.**, *Розенштраух Л.В.* Автоматическая активность в миокарде легочных вен крысы при действии изопротеренола и бария // *Доклады Академии наук*. — 2012. — Т. 444, № 4. — С. 452–456. (DOI:10.1134/S0012496615010093, IF(RINC2019)=0,783, Scopus) (0,6/0,5)
30. Егоров Ю.В., Столбова В.И., **Кузьмин В.С.**, Розенштраух Л.В. Влияние антиаритмического препарата 3-го класса Ниферидила (РГ-2) на биоэлектрическую активность миокарда легочных вен // *Кардиология*. — 2012. — № 2. — С. 47–51. (IF(RINC)=0,777, Scopus) (0,6/0,15)
31. **Кузьмин В.С.**, *Розенштраух Л.В.* Изменение возбудимости миокарда легочных вен крысы при адренергическом воздействии // *Доклады Академии наук*. — 2012. — Т. 443, № 4. — С. 516–519. (IF(RINC2019)=0,783, Scopus) (0,45/0,4)
32. **Кузьмин В.С.**, *Розенштраух Л.В.* Изучение распространения возбуждения в миокарде легочных вен крысы с использованием метода оптического картирования // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2012. — Т. 98, № 9. — С. 1119–1130. (IF(RINC)=0,514, RSCI) (1,4/1,3)
33. **Кузьмин В.С.**, *Розенштраух Л.В.* Ионные механизмы действия антиаритмических препаратов III класса // *Кардиология*. — 2010. — Т. 50, № 7. — С. 49–61. (IF(RINC)=0,777, Scopus) (1,5/1,4)
34. **Кузьмин В.С.**, *Розенштраух Л.В.* Современные представления о механизмах возникновения фибрилляции предсердий. Роль миокардиальных рукавов в легочных венах // *Успехи физиологических наук*. — 2010. — Т. 41, № 4. — С. 3–26. (IF(RINC2019)=0,509, Scopus) (2,8/2,5)

На диссертацию и автореферат поступило 9 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался высокой компетентностью в

различных областях физиологии сердечнососудистой системы: электрофизиологии сердца, нервной регуляции сердечнососудистой системы, ионным и молекулярным механизмам функционирования кардиомиоцитов, что подтверждается наличием большого числа публикаций по электрофизиологической тематике в рецензируемых журналах из международных баз цитирования.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований **решена важная научная задача** изучения тканевой и клеточной электрофизиологии миокардиальной ткани легочных вен, а также выявления общих закономерностей нервной регуляции, механизмов автоматии в данной ткани, характерных для млекопитающих животных.

В работе **доказано**, что миокард легочных вен по совокупности свойств представляет собой отдельный тип ткани, отличающийся как от рабочего, так и пейсмекерного миокарда, особенностями которого у млекопитающих животных являются нестабильный потенциал покоя и значительные различия в длительности потенциалов действия в различных участках легочных вен. В работе показано, что общей особенностью для миокардиальной ткани легочных вен изученных млекопитающих животных является способность к индукции спонтанной, автоматической активности в ответ на адренергическую стимуляцию, основой для которой является интенсивная гетерогенная симпатическая иннервация легочных вен. В работе впервые установлено, что α -адренергическая составляющая симпатической иннервации является ключевым фактором, обуславливающим проаритмический паттерн активации миокарда легочных вен за счет подавления проведения возбуждения и усиления функциональной неоднородности ткани.

Теоретическая значимость исследования состоит в формировании целостного представления о физиологии миокарда легочных вен как об отдельной структуре сердца, обладающей особенностями строения, функционирования, развития и нервной регуляции. Работа Кузьмина В.С. вносит существенный вклад в развитие представлений о механизмах пейсмекерной активности в сердце, роли симпатической иннервации в формировании внеузловой автоматии, электрофизиологических особенностях миокардиальной ткани торакальных вен как функционального субстрата аритмий различного типа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики обусловлено тем, что работа развивает представления о механизмах возникновения предсердных аритмий; данные, полученные в работе, важны для корректной интерпретации и трансляции результатов экспериментов в клинику и фармакологию при разработке методов терапии тахикардий.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. Для миокардиальной ткани легочных вен (ЛВ) всех изученных видов млекопитающих животных характерен низкий уровень базальной автоматии, нестабильный потенциал покоя и нарушения реполяризации спонтанных потенциалов действия.

2. Холинергическая стимуляция может вызывать в ЛВ как проаритмические, так и антиаритмические эффекты; адренергическая стимуляция при одновременной активации α - и β -адренорецепторов приводит к индукции различных форм автоматической активности.

3. Кардиоспецифические микроРНК могут модулировать базальную и адренергическую автоматию в легочных венах.

4. Для интактной миокардиальной ткани легочных вен свойственен предсердный тип проведения возбуждения, но аритмогенные нарушения проведения возбуждения в миокарде легочных вен наблюдаются при нестационарном режиме активации ткани.

5. Основным фактором, обуславливающим аритмогенный характер хронотопографии возбуждения, является электрофизиологическая гетерогенность ткани, но не сниженная электрическая сопряженность кардиомиоцитов или сниженная экспрессия белков щелевых контактов.

6. На тканевом уровне активация $\alpha 1$ -адренорецепторов подавляет нормальное распространение волн возбуждения в миокарде легочных вен и является ключевым фактором аритмогенеза в данной ткани.

7. Кардиомиоциты легочных вен демонстрируют свойства, отличные как от пейсмекерного, так рабочего миокарда предсердий.

На заседании 20 февраля 2023 года диссертационный совет МГУ.015.7 принял решение присудить **Кузьмину В.С.** ученую степень доктора биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 9 докторов наук по специальности 1.5.5 – физиология человека и животных, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали: за - 17, против - 0, недействительных бюллетеней - 0.

Председатель
диссертационного совета

А.А. Каменский

Ученый секретарь
диссертационного совета

Б.А. Умарова

20 февраля 2023

